

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<b>(51) Internationale Patentklassifikation</b> <sup>6</sup> :  A61K 31/48, 9/70		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/00142</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>8. Januar 1998 (08.01.98)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> <b>PCT/EP97/03458</b>		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> <b>2. Juli 1997 (02.07.97)</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 26 621.1      2. Juli 1996 (02.07.96)      DE			
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).			
<b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). SENDL-LANG, Anna [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). ZEH-HERWERTH, Dagmar [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).			
<b>(74) Anwälte:</b> BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).			

**(54) Title:** PLASTER FOR THE TRANSDERMAL APPLICATION OF PERGOLIDE**(54) Bezeichnung:** PFLASTER ZUR TRANSDERMALEN ANWENDUNG VON PERGOLID**(57) Abstract**

The invention relates to a plaster for the transdermal application of pergolide and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein Pflaster zur transdermalen Anwendung von Pergolid und dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Gaines	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Pflaster zur transdermalen Anwendung von Pergolid**

Die Erfindung betrifft ein Pflaster zur transdermalen Anwendung von Pergolid und dessen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

Pergolid (D-6-n-Propyl-8 $\beta$ -methylmercaptomethylergolin) ist ein Dopaminrezeptor-Agonist und wird unter anderem als Anti-Parkinsonmittel (EP-A-0 003 667), zur Behandlung von Sucht, die durch Psychostimulanten hervorgerufen wird (EP-A-0 204 954), und bei Nikotinabhängigkeit eingesetzt (GB-A-2 204 240).

Aus EP-A-0 003 667 und EP-A-0 527 835 sind verschiedene oral zu verabreichende Formulierungen von Pergolid bekannt. Die therapeutisch wirksame Tagesdosis liegt bei 0,01 bis 20 mg.

Allgemein läßt sich sagen, daß die Bioverfügbarkeit von oral oder intravenös applizierten Wirkstoffen jedoch oft unbefriedigend ist. Die hepatische Metabolisierung des Wirkstoffs bei der ersten Leberpassage kann zu unerwünschten Konzentrationsverhältnissen und toxischen Nebenprodukten führen, zu Wirkverlust oder Verminderung der Wirkung. Gegenüber oraler Verabreichung besitzt die transdermale Gabe von Wirkstoffen verschiedene Vorteile. Die Wirkstoffzufuhr läßt sich über einen längeren Zeitraum besser steuern, wodurch hohe

2

Blutplasmaschwankungen vermieden werden. Zudem kann die erforderliche therapeutisch wirksame Dosis meist deutlich verringert werden. Außerdem wird ein Pflaster vom Patienten oft mehr bevorzugt als täglich ein- oder mehrfach einzunehmende Tabletten.

Pergolid hat bei oraler Verabreichung eine geringe Bioverfügbarkeit. Demzufolge ist es schwierig, über einen längeren Zeitraum hinaus konstante Blutplasmaspiegel zu erreichen, so daß drei Tagesdosen erforderlich sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein transdermales System für die systemische Zufuhr von Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze bereitzustellen, wobei die Schwächen oraler Verabreichungsformen vermieden werden sollen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze gelöst.

Der Wirkstoff Pergolid kann dabei als freie Pergolid-Base, Pergolid-mesylat und/oder Pergolid-hydrochlorid zur Anwendung kommen.

Pergolid oder eins seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff kann ferner in Kombination mit einem oder mehreren weiteren bekannten Wirkstoffen angewendet werden, insbesondere in zwei- oder dreifacher Kombination. Diese weiteren bekannten Wirkstoffe können die Pergolid-Wirkung modifizieren, verstärken, synergisieren oder potenzieren. Beispielsweise können dazu Dopamin-Agonisten vorgesehen werden.

Bei dem weiteren Wirkstoff kann es sich insbesondere um Levodopa, Carbidopa, Selegelin, Tacrin, Physostigmin, Galanthamin, 1-Hydroxytacrin und/oder chemische Derivate derselben, Metabolite derselben und/oder pharmazeutisch verträgliche Salze derselben handeln.

Als Permeationsförderer lassen sich ein- und/oder mehrwertige aliphatische, cycloaliphatische und/oder aromatisch-aliphatische Alkohole mit jeweils bis zu 8 C-Atomen, beispielsweise Ethanol, 12-Propandiol, Dexpantenol und/oder Polyethylenglykol; Alkohol/Wasser-Gemische; gesättigte und/oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen; gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8 bis 18 Kohlenstoffatomen; deren Ester; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E; und/oder Vitamin E-Derivate verwenden.

Da Pergolid zu einem gewissen Maß lichtempfindlich ist, können Stabilisatoren verwendet werden, wie sie beispielsweise aus US-A-5 114 948 oder EP-B-0 314 387 bekannt sind, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, alpha-Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann es sich um ein Pflaster handeln, vor allem mit undurchlässiger Deckschicht und abziehbarer Schutzschicht, insbesondere ein Matrixsystem oder ein Membransystem.

Für die Deckschicht kommen Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan in Betracht, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert, und für die abziehbare Schutzschicht Polyester, Polypropylen oder Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann es sich um ein Matrixpflaster mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht oder einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht, die mit einem Haftkleber beschichtet ist,
- einer abziehbaren Schutzschicht und
- Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff handeln,
- gegebenenfalls neben weiteren Wirkstoffen und/oder neben Permeationsförderern und/oder Stabilisatoren.

Dabei kann eine Matrix auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat vorgesehen werden. Derartige medizinisch übliche Matrixbildner sind im Stand der Technik vorgegeben. Beispiele für Acrylatkleber sind DuroTak-Kleber.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft ein Membransystem mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
- einer semipermeablen Membran,
- einer fakultativen Haftklebeschicht,
- einer abziehbaren Schutzschicht und
- Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze,
- gegebenenfalls neben weiteren Wirkstoffen und/oder neben Permeationsförderern, Stabilisatoren, Emulgatoren, Verdickungsmitteln und/oder üblichen Membransystem- bzw. Reservoirpflaster-Hilfsmitteln.

Die wirkstoffhaltige Reservoirschicht kann also durch einen Zwischenraum vorgesehen werden, der zwischen Abdeckschicht und Membran ausgebildet wird. Das Reservoir ist mit Wirkstoff und fakultativen Hilfsstoffen gefüllt.

Für die Membran eignen sich inerte Polymere, insbesondere auf Basis von Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon.

Sofern eine Membran vorgesehen ist, kann sie je nach Porengröße eine die Wirkstofffreisetzung kontrollierende Wirkung haben.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

**Beispiel 1 (Matrix-Pflaster)**

Die folgenden Komponenten werden in einer ausreichenden Menge Ethylacetat dispergiert:

Pergolid	10 g
natürliche Vitamin E	10 g
Propylenglycol	15 g
Acrylatkleber	65 g

(als 35-proz. Lösung in Ethylacetat),  
z. B. DuroTak 326-1753

Die erhaltene Dispersion wird auf einer handelsüblichen Beschichtungsmaschine derart auf eine silikonisierte Polypropylenfolie aufgetragen, daß ein Flächengewicht der trockenen wirkstoffhaltigen Klebstoffmatrix von 100 g/m<sup>2</sup> resultiert. Danach wird auf einer Kaschierstation eine 50 µm starke Polyurethanfolie zukaschiert. Danach stanzt man aus dem Laminat 20 cm<sup>2</sup> oder gegebenenfalls 10, 30, 40 oder 50 cm<sup>2</sup> große Pflaster.

#### Beispiel 2 (Reservoir-TTS)

Es werden die folgenden Komponenten in Ethanol/Wasser dispergiert:

Pergolid (oder entsprechende Menge Pergolid-Salz, z. B. Pergolid-mesylat)	5 bis
10 %	
ggf. natürliches Vitamin E und/oder Polyvinylpyrrolidon als Stabilisator	

Für das herzustellende Pflaster werden folgende Elemente vorgesehen:

Abdeckschicht aus z. B. Polyethylen  
semipermeable Membran, z. B. CoTan 9711  
Haftkleber für Haftklebeschicht, z. B. Duro-Tak 326-1753  
abziehbare Schutzschicht, z. B. Gelroflex

In einem ersten Schritt wird mit Hilfe des Haftklebers, der Membran und der Schutzschicht auf einer üblichen Maschine ein Laminat hergestellt. In einem zweiten Schritt wird aus Laminat und Abdeckschicht ein Leer-TTS hergestellt. In einem dritten Schritt wird das Leer-TTS mit der Wirkstoffdispersion befüllt. In einem vierten Schritt wird das befüllte TTS verschlossen und in einem fünften Schritt werden Pflaster gewünschter Größe ausgestanzt.

**Patentansprüche**

1. Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch unbedenklichen Salze.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die freie Pergolid-Base, Pergolid-mesylat und/oder Pergolid-hydrochlorid als Wirkstoff.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch Pergolid oder eins seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff in Kombination mit einem oder mehreren weiteren üblichen Wirkstoffen, insbesondere in zweier- oder dreifacher Kombination.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren üblichen Wirkstoff, der die Pergolid-Wirkung modifiziert, verstärkt, synergisiert oder potenziert, insbesondere einen anderen Dopamin-Agonisten.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 3 oder 4, gekennzeichnet durch Levodopa, Carbidopa, Selegelin, Tacrin, Physostigmin, Galanthamin, 1-Hydroxytacrin und/oder chemische Derivate derselben, Metabolite derselben und/oder pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.
6. Transdermales therapeutische System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Permeationsförderer, insbesondere einen aliphatischen, cycloaliphatischen und/oder aromatisch-aliphatischen Alkohol, jeweils ein- oder mehrwertig und jeweils mit bis zu 8 C-Atomen, ein Alkohol/Wasser-Gemisch, einen gesättigten und/oder ungesättigten Fettalkohol mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen, eine gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäure mit jeweils 8 bis 18

Kohlenstoffatomen und/oder deren Ester, natürliches Vitamin E, synthetisches Vitamin E und/oder Vitamin E-Derivat.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch Ethanol, 1,2-Propandiol, Dexpanthenol und/oder Polyethylenglykol als Permeationsförderer.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen bekannten Stabilisator, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, alpha-Tocopherolsuccinat, Propylgallat, Methionin, Cystein und/oder Cystein-hydrochlorid.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Pflasters mit einer undurchlässigen Deckschicht und einer abziehbaren Schutzschicht, insbesondere in Form eines Matrixsystems oder eines Membransystems.

10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch eine Deckschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan, gegebenenfalls jeweils metallisiert oder pigmentiert.

11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9 oder 10, gekennzeichnet durch eine abziehbare Schutzschicht auf Basis von Polyester, Polypropylen oder Papier mit Silikon- und/oder Polyethylenbeschichtung.

12. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Matrixsystem mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrixschicht oder einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht, die mit einem Haftkleber beschichtet ist,
- einer abziehbaren Schutzschicht und

- Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff handelt.

13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch eine Matrixschicht auf Basis von Polyacrylat, Silikon, Polyisobutylen, Butylkautschuk, Styrol/Butadien-Copolymerisat oder Styrol/Isopren-Copolymerisat.

14. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Membransystem mit

- einer undurchlässigen Deckschicht,
- einem wirkstoffhaltigen Reservoir oder einer wirkstoffhaltigen Reservoirschicht,
- einer mikroporösen oder semipermeablen Membran,
- einer fakultativen Haftklebeschicht,
- einer abziehbaren Schutzschicht und
- Pergolid oder einem seiner pharmazeutisch verträglichen Salze als Wirkstoff handelt.

15. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14, gekennzeichnet durch bekannte Emulgatoren, Verdickungsmittel und/oder bekannte Membransystem-Hilfsmittel.

16. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 14 oder 15, gekennzeichnet durch eine Membran auf Basis eines inerten Polymeren, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.  
PCT/EP 97/03458

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/48 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 458 640 A (ELI LILLY) 27 November 1991 see claims see page 3, line 34	1,2
X	DE 42 40 798 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA, MILAN (IT)) 9 June 1993 see claims 1,3,7 see page 3, line 40	1,2
A	WO 91 16885 A (ALZA) 14 November 1991 cited in the application see the whole document	1-16
A	EP 0 003 667 A (ELI LILLY) 22 August 1979 cited in the application see the whole document	1-16
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 November 1997	24/11/1997
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Scarpioni, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	rnational Application No
PCT/EP 97/03458	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 204 240 A (SANDOZ) 9 November 1988 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 89 09599 A (MCADORY) 19 October 1989 see the whole document ---	1-16
A	US 5 114 948 A (J.W.CONINE ET AL.) 19 May 1992 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 96 04910 A (HAHNEMANN UNIVERSITY) 22 February 1996 see the whole document ---	1-16
A	EP 0 204 954 A (SANDOZ) 17 December 1986 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	US 4 797 405 A (J.W.CONINE ET AL.) 10 January 1989 cited in the application see the whole document ---	1-16
A	WO 91 00746 A (CYGNUS) 24 January 1991 see the whole document ---	1-16
X, P	WO 96 40139 A (ALZA) 19 December 1996 see the whole document ---	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. Appl. No  
PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 458640 A	27-11-91	US 5063234 A			05-11-91
		AU 631991 B			10-12-92
		AU 7730391 A			28-11-91
		CA 2042960 A			26-11-91
		JP 4235129 A			24-08-92
DE 4240798 A	09-06-93	IT 1252163 B			05-06-95
WO 9116885 A	14-11-91	US 5190763 A			02-03-93
		AT 113203 T			15-11-94
		AU 641770 B			30-09-93
		AU 7854391 A			27-11-91
		CA 2041579 A			08-11-91
		DE 69104830 D			01-12-94
		DE 69104830 T			02-03-95
		EP 0527835 A			24-02-93
		ES 2067231 T			16-03-95
		IE 62397 B			25-01-95
		NZ 238011 A			21-12-95
		NZ 248491 A			21-12-95
		US 5221536 A			22-06-93
		US 5192550 A			09-03-93
EP 3667 A	22-08-79	US 4166182 A			28-08-79
		AR 228341 A			28-02-83
		AT 371817 B			10-08-83
		AT 385987 B			10-06-88
		AT 385988 B			10-06-88
		AU 523172 B			15-07-82
		AU 4391779 A			16-08-79
		BE 873883 A			02-08-79
		BG 30474 A			15-06-81
		CA 1114368 A			15-12-81
		CH 639088 A			31-10-83
		CS 203951 B			31-03-81
		DD 141928 A			28-05-80
		DK 51379 A, B,			18-09-79
		EG 14076 A			31-12-83
		FR 2416891 A			07-09-79
		GB 2014140 A, B			22-08-79

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3667 A		HK 43887 A JP 1513267 C JP 54115400 A JP 63063544 B JP 1063519 A JP 1617634 C JP 2040044 B JP 1063520 A JP 1619229 C JP 2040647 B LU 80886 A LU 88294 A SU 912045 A US 4180582 A ZA 7900453 A	12-06-87 24-08-89 07-09-79 07-12-88 09-03-89 12-09-91 10-09-90 09-03-89 30-09-91 12-09-90 07-06-79 04-05-94 07-03-82 25-12-79 24-09-80
GB 2204240 A	09-11-88	AU 622614 B AU 1560588 A CH 675834 A DE 3814521 A DK 245388 A FR 2614789 A JP 63287723 A NL 8801171 A PH 25495 A SE 8801708 A US 4800204 A	16-04-92 10-11-88 15-11-90 17-11-88 08-11-88 10-11-88 24-11-88 01-12-88 24-07-91 08-11-88 24-01-89
WO 8909599 A	19-10-89	US 4929640 A US 4980358 A US 5073555 A	29-05-90 25-12-90 17-12-91
US 5114948 A	19-05-92	AU 627941 B AU 6485390 A	03-09-92 26-04-91
WO 9604910 A	22-02-96	NONE	
EP 204954 A	17-12-86	AU 591120 B AU 5710986 A CA 1277914 A	30-11-89 13-11-86 18-12-90

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/03458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 204954 A		DE 3615190 A DE 3686097 A DK 207086 A FR 2587213 A IE 58884 B JP 1854974 C JP 61293929 A PH 25311 A US 4935429 A	21-05-87 27-08-92 07-11-86 20-03-87 01-12-93 07-07-94 24-12-86 30-04-91 19-06-90
US 4797405 A	10-01-89	AU 2408088 A CA 1318253 A DE 3873688 A DK 583188 A EP 0314387 A ES 2042760 T IE 61960 B JP 1146821 A KR 9613284 B PH 25575 A	27-04-89 25-05-93 17-09-92 27-04-89 03-05-89 16-12-93 30-11-94 08-06-89 02-10-96 08-08-91
WO 9100746 A	24-01-91	US 5252335 A AU 648031 B AU 6034090 A EP 0483213 A JP 4506958 T US 5229129 A	12-10-93 14-04-94 06-02-91 06-05-92 03-12-92 20-07-93
WO 9640139 A	19-12-96	AU 6476496 A	30-12-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 97/03458

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K31/48 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 458 640 A (ELI LILLY) 27. November 1991 siehe Ansprüche siehe Seite 3, Zeile 34 ---	1,2
X	DE 42 40 798 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA, MILAN (IT)) 9. Juni 1993 siehe Ansprüche 1,3,7 siehe Seite 3, Zeile 40 ---	1,2
A	WO 91 16885 A (ALZA) 14. November 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	EP 0 003 667 A (ELI LILLY) 22. August 1979 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipes oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
10. November 1997	24/11/1997
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scarponti, U

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Int. nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 97/03458

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 2 204 240 A (SANDOZ) 9.November 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	WO 89 09599 A (MCADORY) 19.Okttober 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	US 5 114 948 A (J.W.CONINE ET AL.) 19.Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	WO 96 04910 A (HAHNEMANN UNIVERSITY) 22.Februar 1996 siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	EP 0 204 954 A (SANDOZ) 17.Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	US 4 797 405 A (J.W.CONINE ET AL.) 10.Januar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-16
A	WO 91 00746 A (CYGNUS) 24.Januar 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-16
X,P	WO 96 40139 A (ALZA) 19.Dezember 1996 siehe das ganze Dokument -----	1-16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. Anlaes Aktenzeichen

PCT/EP 97/03458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 458640 A	27-11-91	US 5063234 A		05-11-91
		AU 631991 B		10-12-92
		AU 7730391 A		28-11-91
		CA 2042960 A		26-11-91
		JP 4235129 A		24-08-92
DE 4240798 A	09-06-93	IT 1252163 B		05-06-95
WO 9116885 A	14-11-91	US 5190763 A		02-03-93
		AT 113203 T		15-11-94
		AU 641770 B		30-09-93
		AU 7854391 A		27-11-91
		CA 2041579 A		08-11-91
		DE 69104830 D		01-12-94
		DE 69104830 T		02-03-95
		EP 0527835 A		24-02-93
		ES 2067231 T		16-03-95
		IE 62397 B		25-01-95
		NZ 238011 A		21-12-95
		NZ 248491 A		21-12-95
		US 5221536 A		22-06-93
		US 5192550 A		09-03-93
EP 3667 A	22-08-79	US 4166182 A		28-08-79
		AR 228341 A		28-02-83
		AT 371817 B		10-08-83
		AT 385987 B		10-06-88
		AT 385988 B		10-06-88
		AU 523172 B		15-07-82
		AU 4391779 A		16-08-79
		BE 873883 A		02-08-79
		BG 30474 A		15-06-81
		CA 1114368 A		15-12-81
		CH 639088 A		31-10-83
		CS 203951 B		31-03-81
		DD 141928 A		28-05-80
		DK 51379 A, B,		18-09-79
		EG 14076 A		31-12-83
		FR 2416891 A		07-09-79
		GB 2014140 A, B		22-08-79

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	—
EP 3667 A		HK 43887 A JP 1513267 C JP 54115400 A JP 63063544 B JP 1063519 A JP 1617634 C JP 2040044 B JP 1063520 A JP 1619229 C JP 2040647 B LU 80886 A LU 88294 A SU 912045 A US 4180582 A ZA 7900453 A	12-06-87 24-08-89 07-09-79 07-12-88 09-03-89 12-09-91 10-09-90 09-03-89 30-09-91 12-09-90 07-06-79 04-05-94 07-03-82 25-12-79 24-09-80	
GB 2204240 A	09-11-88	AU 622614 B AU 1560588 A CH 675834 A DE 3814521 A DK 245388 A FR 2614789 A JP 63287723 A NL 8801171 A PH 25495 A SE 8801708 A US 4800204 A	16-04-92 10-11-88 15-11-90 17-11-88 08-11-88 10-11-88 24-11-88 01-12-88 24-07-91 08-11-88 24-01-89	
WO 8909599 A	19-10-89	US 4929640 A US 4980358 A US 5073555 A	29-05-90 25-12-90 17-12-91	
US 5114948 A	19-05-92	AU 627941 B AU 6485390 A	03-09-92 26-04-91	
WO 9604910 A	22-02-96	KEINE		
EP 204954 A	17-12-86	AU 591120 B AU 5710986 A CA 1277914 A	30-11-89 13-11-86 18-12-90	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 204954 A		DE 3615190 A DE 3686097 A DK 207086 A FR 2587213 A IE 58884 B JP 1854974 C JP 61293929 A PH 25311 A US 4935429 A	21-05-87 27-08-92 07-11-86 20-03-87 01-12-93 07-07-94 24-12-86 30-04-91 19-06-90
US 4797405 A	10-01-89	AU 2408088 A CA 1318253 A DE 3873688 A DK 583188 A EP 0314387 A ES 2042760 T IE 61960 B JP 1146821 A KR 9613284 B PH 25575 A	27-04-89 25-05-93 17-09-92 27-04-89 03-05-89 16-12-93 30-11-94 08-06-89 02-10-96 08-08-91
WO 9100746 A	24-01-91	US 5252335 A AU 648031 B AU 6034090 A EP 0483213 A JP 4506958 T US 5229129 A	12-10-93 14-04-94 06-02-91 06-05-92 03-12-92 20-07-93
WO 9640139 A	19-12-96	AU 6476496 A	30-12-96